



## ESTROGENOS Y HUESO

**Dra. Verónica Di Loreto**

Los esteroides sexuales tienen gran impacto sobre la fisiología del hueso: participan en dimorfismo sexual del esqueleto, el cierre del cartílago epifisiario, el establecimiento del pico de la masa ósea, cumplen un rol importante en el mantenimiento de homeostasis mineral durante embarazo y lactancia, y participan en el mantenimiento del balance óseo en el adulto. Dentro de ellos, los estrógenos (EG) son los esteroides sexuales más importantes en prevenir la osteoporosis en las mujeres. Su deficiencia genera pérdida ósea, osteoporosis y fracturas.

Los estrógenos son moléculas lipofílicas derivadas del colesterol y sintetizadas principalmente en los ovarios. Como todas las hormonas esteroideas, llegan a sus células blanco unidas a proteínas transportadoras (60% Globulina fijadora de esteroides y 20% albúmina). La fracción libre (20%) es la forma biológicamente activa de la hormona y atraviesa la membrana celular por difusión simple.

Hasta fines de la década del 80, se creía que los estrógenos actuaban indirectamente sobre el hueso a través de la regulación de la secreción de hormonas calcitropicas sistémicas. Hoy está demostrado que todas las células óseas (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos) contienen receptores funcionales para estrógenos (ERs), aunque en menor concentración que en los tejidos reproductivos. Existen dos tipos de ERs: alfa y beta. Estos se encuentran distribuidos de manera diferencial: los ER $\alpha$  se encuentran principalmente en hueso cortical y los ER $\beta$  en el trabecular. De cualquier manera, son los ER $\alpha$  quienes median la mayoría de las acciones óseas.

El mecanismo básico de la acción de los estrógenos comienza con el ligando que entra en la célula y al núcleo, y se une a una de las posibles isoformas de ER por medio de sus respectivos dominios de unión al ligando (LBD). Estos receptores se encuentran en el núcleo formando un complejo con HSP (proteínas de shock térmico, tipo chaperonas, Hsp90, Hsp70). Estas HSP mantienen al receptor en estado inactivo pero preparado para su unión a la hormona. Cuando el EG se une a su receptor lo hace con gran afinidad lo que hace que se desplacen las HSP. Seguido a esto el receptor sufre cambios conformacionales, dimeriza y se fija a secuencias específicas en el DNA llamadas "elementos receptores de EGs" (ERE) vía su "dominio de unión al DNA" (DBD). El ERE está ubicado corriente arriba del promotor del gen blanco. Desde su lugar de fijación al ERE, el complejo H-R interacciona con factores de transcripción unidos al promotor e influye en el complejo de iniciación encargado de ubicar la polimerasa y comenzar la transcripción. Paralelamente a esta unión, se unen co-activadores y/o co-represores, aumentando o reprimiendo la actividad transcripcional. Las interrelaciones entre ligando-receptor y la presencia relativa de co-activadores/represores/integradores determinan la respuesta específica de la célula.

La acción principal de los EGs es disminuir la resorción ósea actuando sobre los **osteoclastos**. Esto lo llevan a cabo de manera *indirecta* por medio de la regulación de la producción de múltiples citoquinas por parte de los osteoblastos y sus precursores, las cuales regulan la diferenciación y actividad de las células resorptivas trabajando de manera concertada. Entre las citoquinas pro-resorptivas que disminuyen su actividad o son inhibidos por acción de los EGs podemos mencionar: RANKL, IL 1, IL 6, TNF $\alpha$ , M-CSF. Entre los factores anti-resorptivos estimulados por EGs se encuentran el TGF $\beta$  y la osteoprotegerina.

La acción *directa* sobre los osteoclastos se realiza por medio de la regulación de genes específicos y por inducción de la apoptosis lo que lleva a la disminución del N<sup>o</sup> de osteoclastos.

Sobre los **osteoblastos** las acciones son más controvertidas ya que en osteoblastos aislados tendrían efectos anabólicos pero existen discrepancias con trabajos realizados *in vivo*. *In Vitro* se observa aumento de la diferenciación, formación y proliferación de osteoblastos y disminución de su apoptosis. Todo esto daría como resultado el incremento de la formación ósea. También, los EGs disminuirían la apoptosis de **osteocitos**.

En resumen, las funciones específicas de los EGs en esqueleto adulto se pueden resumir tomando al hueso a tres niveles diferentes:

- Órgano: conserva masa ósea
- Tejido: suprime turnover y mantiene el balance entre resorción y formación
- Célula: afecta generación, vida media y actividad funcional de osteoblastos y osteoclastos.